

Естественные науки

Медицина

Ву Вьет Куонг

аспирант,

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Кафедра хирургической стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии с пластической и
реконструктивной хирургией головы и шеи

г. Полтава, Украина

Аветиков Д.С.

д. мед. н., профессор,

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Кафедра хирургической стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии с пластической и
реконструктивной хирургией головы и шеи

г. Полтава, Украина

Ставицкий С.А.

к. мед. н., ассистент,

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Кафедра хирургической стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии с пластической и
реконструктивной хирургией головы и шеи

г. Полтава, Украина

Данильченко С.И.

к. мед. н., доцент,

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Кафедра медицины чрезвычайных ситуаций с
оперативной хирургией и топографической анатомией

г. Полтава, Украина

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИГИПОКСАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ ФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Целью данной работы является построение систематизации с помощью специальной литературы для наиболее четкого определения направлений изучения эффективности применения антиоксидантных и антигипоксантных препаратов в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. В представленной обзорной статье показан анализ результатов применения антиоксидантной и антигипоксантной терапии при гнойно-воспалительных процессах различной локализации. Определены направления исследований влияния антиоксидантной и антигипоксантной терапии на библико-биохимические показатели челюстно-лицевой области и организма больного в целом.

Введение. Среди актуальных проблем хирургической стоматологии вопрос совершенствования способов диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области занимает одно из

ведущих мест [1]. Это объясняется как частотой возникновения, так и тяжестью осложнений рассматриваемой патологии, несмотря на проведение целого комплекса профилактических мероприятий. Тенденция увеличения числа таких больных наблюдается с 60 - 70-х годов прошлого столетия и, несмотря на предпринимаемые меры не имеет тенденции к снижению [3]. По данным отделения челюстно-лицевой хирургии, около 50% пациентов госпитализированных в стационар проходят лечение по поводу гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Наряду с этим возросший интерес специалистов к изучению острой одонтогенной инфекции челюстно-лицевой области в настоящее время объясняется полиморфизмом микробных ассоциаций и появлением антибиотикорезистентных штаммов вызывающих воспаление, атипичностью клинической картины заболевания и недостаточной эффективностью стандартных методов лечения [2].

Вместе с тем, отсутствие убедительных данных о биохимических механизмах, лежащих в основе развития острой одонтогенной инфекции а также надежных диагностических и прогностических тестов затрудняют оценку тяжести нозологических форм заболевания и своевременность выбора патогенетического лечения, что часто приводит к развитию медиастинита, тромбофлебита лицевых вен, тромбоза пещеристого синуса, менингита, сепсиса и других осложнений, нередко являющихся причиной инвалидности и летальных исходов.

Таким образом, очевидно, что дальнейшее изучение этиологии и патогенеза, совершенствование способов диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, остается наиболее важной проблемой как современной стоматологии, так и челюстно-лицевой хирургии. На данном этапе не вызывает сомнений, что агрессивность инфекционного фактора и состояние физиологических

систем неспецифической резистентности, механизмов адаптации организма во многом определяют возможность возникновения, характер развития и исход острых воспалительных процессов околочелюстных мягких тканей.

В последний годы уделяется большое внимание выяснению роль свободнорадикального окисления в норме и в патологических состоянии, определению места антиоксидантов и антигипоксантов в коррекции и регуляции свободнорадикального окисления (СРО). Дисбаланс в системе СРО и антиоксидантной защиты характерен для окислительного стресса, является важным патогенетическим фактором развития заболевания [5].

Активные формы кислорода (АФК) включают ряд химически активных молекул, производных молекулярного кислорода. Они возникают как известные сигнальные молекулы и при физиологических условиях и адекватном функционировании систем антиоксидантной защиты не представляют опасности для организма, обеспечивая регуляцию ряда важных физиологических процессов [4].

Вместе с тем, если происходит чрезмерное образование АФК, то при недостаточности систем антиоксидантной защиты развивается состояние резко нарушенного окислительно-восстановительного статуса клеток, когда реакционноспособные формы кислорода не могут адекватно блокироваться антиоксидантной защитной системой, которое получило название окислительного стресса (ОС) [7].

Возникновение свободных радикалов в организме происходит как ферментативным, так и неферментативным путем. Все основные полимерные структуры живых организмов вне зависимости от их химической природы являются доступной мишенью для АФК. Под воздействием послед-

них они способны подвергаться модификации и фрагментации, зачастую с образованием аномальных и токсичных для организма субстанций.

Окислительный стресс является реакцией на многие экстремальные факторы, возникает в ответ на воздействие АФК, обладающих высокой реакционной способностью на структурные элементы клеток, характеризуется срывом систем антиоксидантной защиты (АОЗ), интенсификацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) и сопровождается накоплением в органах и тканях токсичных продуктов окислительной модификации биомолекул (ОМБ). Продукты ОМБ в большинстве случаев также обладают цито- и мембранотоксичностью в отношении клеточных структур, приводят к углублению повреждений в них и, как следствие, нарушению метаболических процессов и целостности клеток [6].

Интенсификация СРО является закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов воздействия этиологических факторов инфекционной и неинфекционной природы. Существенным источником АФК являются воспалительные реакции. Клетки, участвующие в этом процессе, такие как макрофаги и нейтрофилы, выделяют разнообразные АФК (H_2O_2 , NO, O_2^- , OH^-) и гипохлорит анион. Хотя образование АФК в условиях воспаления играет защитную роль, однако при этом наблюдаются деструкция внеклеточного матрикса и повреждение соединительной ткани. Избыток АФК вызывает неустранимые повреждения клеточных компонентов, таких как молекулы ДНК, мембранные липиды и белки, и приводит к дальнейшему изменению метаболических реакций, ответственных за синтез компонентов матрикса. Продуцирование АФК полиморфноядерными лейкоцитами играет защитную роль для «клеток хозяина», одновременно иллюстрируя, что повреждение внеклеточного матрикса свободными радикалами вносит возрастающий вклад в развитие воспалительных процессов [8].

При ишемии и гипоксии тканей отмечено последовательное снижение активности СОД, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и каталазы, усиление образования гидроксильного и гидропероксильного радикалов в условиях ацидоза [10].

Нарушения метаболизма, возникающие при инфекционно-воспалительном эндотоксикозе ведут к повышению уровня свободных радикалов, активации процессов ПОЛ, нарушению функции антиоксидантной системы клетки и крови в целом. При этом функциональное состояние системы АОЗ расценивается как одно из ведущих звеньев в формировании адаптивных реакций организма [9].

Усиление свободнорадикального окисления при гнойно-деструктивных заболеваниях приводит к напряжению, а в последующем - к истощению механизмов антиоксидантной защиты [12]. Дисфункция фосфолипидного компонента мембран при ишемии и нарушение процессов репарации при реоксигенации и рециркуляции играют главную роль в возникновении и развитии эндотоксемии и полиорганной недостаточности [11]. Исследование выраженности нарушений динамики параметров антиоксидантного и оксидантного статуса при острых гнойных воспалительных заболеваниях различной локализации с различной степенью тяжести состояния больных в ранний послеоперационный период показывает манифестирующий характер изменений активности каталазы, общей антиоксидантной активности (ОАА) в эритроцитах, ОАА и общей оксидантной активности (ООА) в сыворотке [14].

В литературе имеется лишь весьма ограниченная информация о состоянии свободнорадикального окисления у больных с флегмонами ЧЛО [17]. Изучение интенсивности СРО при флегмонах ЧЛО и шеи различной степени тяжести выявило: чем выраженнее и обширнее

воспаление, тем существеннее были коррелятивные нарушения показателей состояния антиоксидантной системы и уровня ПОЛ. При «традиционном» лечении не только не обнаруживалась тенденция к нормализации данных показателей, но наблюдалось дальнейшее увеличение продуктов ПОЛ и снижение уровня общей антиоксидантной активности организма, что является неблагоприятным признаком течения воспалительного процесса [15]. Развитие инфекционно-воспалительного процесса в ЧЛО сопровождается изменением течения окислительно-восстановительных процессов в организме, что проявляется изменением содержания тиоловых (-SH) и дисульфидных (-SS) групп в низкомолекулярной фракции и белках крови и других тканей (16). Помимо повышенной продукции свободных радикалов, у больных с острыми воспалительными заболеваниями ЧЛО наблюдается дефицит антиоксидантных ферментов в виде снижения активности СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы [21]. Таким образом, флегмоны ЧЛО характеризуются достоверным ростом концентрации вторичных и конечных продуктов ПОЛ плазмы и эритроцитов, снижением активности антиоксидантных ферментов эритроцитов, приводящих к активации СРО, что позволяет отнести флегмоны ЧЛО к свободнорадикальным патологиям.

Стратегия антиоксидантной терапии с использованием лекарственных препаратов базируется на двух основных механизмах: ингибировании продукции реактивных метаболитов и усилении их элиминации. Наибольшую активность проявляют антиоксиданты белковой природы (церулоплазмин, СОД, лактоферрин), обладающие способностью прямо инактивировать свободные радикалы или элиминировать из среды ионы металлов переменной валентности и таким образом предотвращать образование агрессивных окислителей. Поэтому введение первичных анти-

оксидантов или усиление их активности может оказывать максимальное защитное действие [26].

Однако, несмотря на очевидную необходимость разработки более активных антиоксидантных средств белковой природы, в мировой фармакопее встречаются лишь единичные препараты на их основе, которые не вошли в широкую клиническую практику [22].

В литературе описаны лишь отдельные попытки применения у больных с гнойно-воспалительными процессами препаратов, представляющих аналоги естественных первичных антиоксидантов: рексода - при перитоните, сепсисе, остром панкреатите, тяжелых ожогах, остром синусите, эрисода - при тяжелых ожогах [24].

У больных с флегмонами ЧЛЮ в комплексном лечении применяют антиоксиданты: даларгина,евит , аевит, а-токоферол, «Биотрин», «Три-ви-плюс» унитиол в сочетании с натриевой солью аскорбиновой кислоты в виде кристаллов льда при местном лечении гнойных ран в стадии гидротации и 5% линимент дибунола с ферротерапией в стадии дегидротации ; кверцитин ; «Immugen» , а также препараты, обладающие косвенным антиоксидантным действием: уротропин; ферментные комплексы - флогензим и вобензим или дезоксири-бонуклеазу. Применение этих препаратов по данным вышеуказанных авторов способствовало снижению интенсивности процессов ПОЛ, положительно влияло на местное течение воспалительного процесса.

Применение антигипоксантов у хирургических больных, подвергаемых оперативному лечению по поводу острых гнойных воспалительных заболеваний, по данным литературы представляется эффективным и необходимым средством послеоперационной реабилитации [25].

Антигипоксантная терапия при лечении больных с флегмонами ЧЛЮ, согласно литературным источникам, применяется крайне редко. Так, по данным Д.В. Балина (1998), комплексное использование иммобили-

зированной препарата «гипоксен» (олифен) при местном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями шеи и ЧЛО показало выраженный клинический эффект. Применение гипоксена блокировало избыточные реакции СРО, стимулировало неспецифическую реактивность организма, опосредованно способствовало быстрой ликвидации местных воспалительных явлений, проявило свою эффективность при всех типах воспалительной реакции, но в большей степени при нормергии и гиперергии, а при флегмонах, протекающих на фоне гиперергии, необходимо обязательное включение иммуномодулирующих препаратов, что связано с незначительным иммуносупрессивным действием гипоксена [23].

Среди средств коррекции гипоксических состояний большого внимания заслуживает препарат «мафусол» - инфузионный раствор, содержащий фумарат-интермедиат цикла Кребс. Предполагается, что основным механизмом действия фумарата является снижение ацидоза, повышение активности дегидрогеназа [21]. При моделировании у животных ишемии кожи, редуцированного кровообращения высказывается предположение, что мафусол оказывает антиишемическое действие путем снижения тканевой гипоксии, обладая энерготропным и цитопротекторным эффектом [17].

Таким образом, все антигипоксанты в той или иной степени оказывают влияние на процессы СРО и эндогенную антиоксидантную систему, которое заключается в прямом или косвенном их действии. Косвенное влияние присуще всем антигипоксантам и вытекает из основного - поддержание достаточно высокого энергетического потенциала при дефиците кислорода, что, в свою очередь, предотвращает негативные сдвиги, приводящие к активации СРО и угнетению АОС [1,2]. В последнее время уделяются больше вниманию на лекарственные препараты, которые одновременно относят к классу антиоксидантов, антигипоксантов и препаратов, повышающих неспецифический иммунитет.

Всеми параметрами владеет препарат «Липин».ОН содержит нанокапсул фосфатидихолин в виде эмульсии имеет антигипоксические действие : повышение диффузии кислорода из легких в крови и с крови в ткани ,нормализирует тканевое дыхание, антиоксидантное действие :ингибирует процесс ПОЛ в крови и тканях ,детоксикационное действие и повышение неспецифического иммунитета.

В литературе приведены данные о применении в составе комплексной терапии для лечения пневмонии, заболевания, осложненных сердечной,почечной ,печеночной недостаточностью в условиях тканевой гипоксии , которые препятствуют ограничению очага гнойного воспаления и регенерации ткани ,но данный относительно одновременного применения нанотехнологий в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области нами не найден .

Применение препарата «Липин» возможно дать положительный результат в лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области и позволит сократить традиционный срок их лечения перед наложением вторичных швов .

Список литературы

1. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г.И. Клебанов [и др.] // Вестн. Росс.Акад. мед. наук. – 1999. - № 2. – С. 15-22.
2. Антиоксиданты и фотодинамическая терапия в комплексном лечении ран / Э.В.Луцевич [и др.] // Материалы III конгресса АХП. – М., 2001. - С. 181
3. Бажанов, Н.Н. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.А.Козлов, Т.Г. Робустова // Стоматология. - 1997. - № 2. - С. 15-19.
4. Базилян, Э.А. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сialаденитом / Э.А. Базилян, М.В. Козлова, О.Н. Эстрина //Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всеросс. науч.-практ. конф. -М., 2004. - С. 37-39.
5. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М.: Медицина,1998. – 704 с.
6. Васина, Т.А. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т.А. Васина //Антибиотики и химиотерапия. – 1996. - № 4. – С. 54-64.
7. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А.Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. - № 7. – С. 43-47.
8. Воронина, Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.

9. Гайворонская, Т.В. Влияние гипохлорита натрия, рексода и реамберина на цитологическую картину раневого экссудата у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / Т.В. Гайворонская, Н.Л. Сычева, Л.А. Фаустов // Клиническая стоматология. – 2007. - № 3. – С. 64-68
10. Дурново, Е.А. Обоснование использования озона в комплексном лечении флегмон лица и шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Е.А. Дурново.- М., 1998. –37 с.
11. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова.- М.: Наука, 2001. - 345 с.
12. Иванов, Ю.А. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю.А. Иванов, С.М. Чудных, А.Г. Моргалин // Клиническая медицина. - 2002. - Т. 80. - № 9. - С. 44-46.
13. Ирмияев, А.А. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией / А.А. Ирмияев, В.В. Афанасьев, В.В. Яснецов // Образование, наука и практика в стоматологии: тез. Всеросс. науч.-практ. конф. - М., 2004. - С. 135-137.
14. Кольтовер, В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. - 1998. - Т. 2. - С. 37-42.
15. Конторщикова, К.Н. Влияние озона на метаболические показатели крови в эксперименте *in vitro* / К.Н. Конторщикова // Гипоксия и окислительные процессы. -Н. Новгород, 1992. - С. 50-54.
16. Косинец, В.А. Влияние препарата янтарной кислоты «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой

- кишки при распространенном гнойном перитоните / В.А. Косинец // Новости хирургии. - 2007.- Т. 15. - № 4. - С. 8–15.
17. Ксембаев, С.С. Острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстей. Диагностика и лечение ангио- и остеогенных нарушений / С.С. Ксембаев, И.Г. Ямашев. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 128 с.
18. Лемецкая, Т.И. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2000. - С.223-226.
19. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М., 1988. – 256 с.
20. Мексидол. Регистр лекарственных средств (РЛС). М, 2004. - № 11. - С. 348-349.
21. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен / Л.Д. Лукьянова [и др.] // Фармацевтический журнал. - 1986. - № 6. - С. 9-11.
22. Особенности влияния мексидола и эмоксипина на липидный обмен / Л.Д. Смирнов [и др.] // Бюлл. Всесоюзн. научн. центра по безопасности биологически активных веществ. - М., 1992. - С. 27-30.
23. Петрищева, Н.Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / Н.Н. Петрищева, Л.Ю. Орехова. Н. Новгород: Изд-во НГМА «Медицинская книга», 2002. – 112 с.
24. Терехина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система / Н.А. Терехина, Ю.А. Петрович. – Пермь, 2005. – 69 с.
25. Удальцова, Н.А. Методические рекомендации по применению антиоксидантов у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-

лицевой области: методические рекомендации / Н.А. Удальцова. - СПб.: Нордмед-Издат, 1998. 4 с.

26. Чебан, Н.А. Зависимость тяжести клинического течения острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области от функционального состояния антиоксидантной системы организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: